

1/19/1 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013833630 **Image available**

WPI Acc No: 2001-317842/200134

XRPX Acc No: N01-228238

**Structure for recording fluorescent radiation from
matrix-shaped test sample carriers handles carriers with multiple single
test samples especially for analyzing chemical and biological test sample
carriers.**

Patent Assignee: JENA-OPTRONIK GMBH (JENA-N)

Inventor: THORWIRTH G

Number of Countries: 002 Number of Patents: 003

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19936999	A1	20010315	DE 1036999	A	19990802	200134 B
DE 19936999	C2	20020314	DE 1036999	A	19990802	200220
US 6580081	B1	20030617	US 2000630043	A	20000801	200341

Priority Applications (No Type Date): DE 1036999 A 19990802

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 19936999	A1		10	G01N-021/64	
DE 19936999	C2			G01N-021/64	
US 6580081	B1			G01N-021/64	

Abstract (Basic): DE 19936999 A1

NOVELTY - Fluorescent radiation can be read off quantitatively with great sensitivity while influenced by individual test sample substances. In stimulating fluorescent radiation in multiple substrate pixels, a transmitting lens (23) for transmitting fluorescent radiation from single substrate pixels to a multi-element receiver (51) contains an imaging lens (41) for arranging each substrate pixel in a fixed group of receiving elements in the multi-element receiver.

USE - For chemical and biological screening, especially in gene analysis e.g. during the diagnosis of viruses.

ADVANTAGE - The imaging lens has an additional aperture diaphragm (42) for limiting the angular range of fluorescent radiation picked up, so that no fluorescent light from adjacent substrate pixels is fed to the receiving elements assigned to a specific substrate pixel at any time.

DESCRIPTION OF DRAWING(S) - The drawing shows a modular construction for the present invention.

Transmitting lens (23)

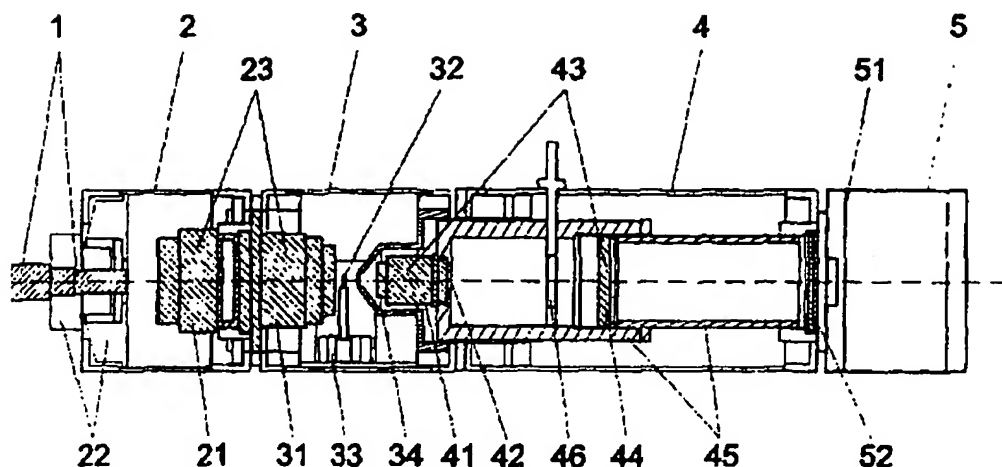
Multi-element receiver (51)

Imaging lens (41)

Additional aperture diaphragm (42)

pp; 10 DwgNo 1/4

This Page Blank (uspto)



Title Terms: STRUCTURE; RECORD; FLUORESCENT; RADIATE; MATRIX; SHAPE; TEST; SAMPLE; CARRY; HANDLE; CARRY; MULTIPLE; SINGLE; TEST; SAMPLE; CHEMICAL; BIOLOGICAL; TEST; SAMPLE; CARRY

Derwent Class: S03

International Patent Class (Main): G01N-021/64

International Patent Class (Additional): G01N-035/00

File Segment: EPI

Manual Codes (EPI/S-X): S03-E04D; S03-E14H

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2004 Thomson Derwent. All rights reserved.

© 2004 Dialog, a Thomson business

This Page Blank (uspto)



P40905DE

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

10 Patentschrift
DE 199 36 999 C 2

51 Int. Cl. 7:
G 01 N 21/64
G 01 N 35/00

- 21 Aktenzeichen: 199 36 999.2-52
22 Anmeldetag: 2. 8. 1999
43 Offenlegungstag: 15. 3. 2001
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 14. 3. 2002

DE 199 36 999 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

- 73 Patentinhaber:
Jena-Optronik GmbH, 07745 Jena, DE
- 74 Vertreter:
Patentanwälte Oehmke & Kollegen, 07743 Jena
- 72 Erfinder:
Antrag auf Nichtnennung

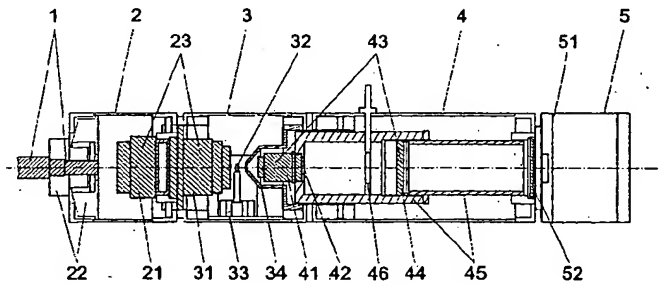
- 56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE 197 48 211 A1
DE 197 45 373 A1
DE 41 15 401 A1
DE 35 23 243 A1
DE 26 42 170 A1

H. BEYER, Handbuch der Mikroskopie (H.
Riesenberg
(ed), 3. Aufl., VEB Verlag Technik, Berlin, 1988,
S. 41-46, 144-160, 221-234;
Nachr. Chem. Tech. Lab., 38, 1990, S. M2-M14;
Laser und Optoelektronik, 30 (1), 1998, S. 33-35;
Prospekt: DIANA (Raytest, US);
Prospekt: ARTHUR-Fluoroimager (EG&G Wallac);
Prospekt: Array WoRx (Applied Precision, US);

- 54 Anordnung zum Erfassen der Fluoreszenzstrahlung von matrixförmigen Probensträgern

- 57 Anordnung zum Erfassen der Fluoreszenzstrahlung von matrixförmigen Probensträgern mit einer Vielzahl von Einzelproben, die metrisch geordnete Pixel auf dem Probensträger darstellen und eine durch die jeweilige Proben-substanz charakteristisch beeinflusste Fluoreszenzstrahlung abgeben, mit einer Beleuchtungseinrichtung zum gleichzeitigen Anregen der Fluoreszenzstrahlung der Vielzahl von Einzelproben, enthaltend eine Lichtquelle und ein spektral schmalbandiges Anregungsfilter, das je nach vorliegendem Fluoreszenzstoff wechselbar ist, mit einer Übertragungsoptik zum Übertragen der von den Einzelproben abgegebenen Fluoreszenzstrahlung auf einen Empfänger mit einer Vielzahl von Empfänger-elementen und zur bildpunktgetreuen optischen Abbildung jeder Einzelprobe auf eine festgelegte Gruppe von Empfänger-elementen des Empfängers und mit einem dem Empfänger vorgelagerten wechselbaren Filter zum Durchlassen der Fluoreszenzwellenlänge und Blockieren der Anregungswellenlänge, dadurch gekennzeichnet, daß die Übertragungsoptik (43) ein einziges abbildendes Objektiv (41) aufweist, das mit einer zusätzlichen Apertur-blende (42) ausgestattet ist, wobei durch Beschränkung der wirksamen Apertur des Objektivs (41) der Winkelbereich der vom Objektiv (41) erfaßten Fluoreszenzstrahlung der Einzelproben begrenzt wird, so daß die Empfänger-elemente, die jeweils einer bestimmten Einzelprobe zugeordnet sind, im wesentlichen kein Fluoreszenzlicht benachbarter Einzelproben trifft, und die Beleuchtungseinrichtung eine Dunkelfeldbeleuchtungseinheit (Dunkelfeldkondensor 31) zur gemeinsamen großflächigen Beleuchtung der Vielzahl von Einzelproben unter Ausbildung eines bezüglich der Achse des Objektivs (41) symmetrischen Anregungsstrahlenbündels, das die Apertur des Objektivs (41) sowie einen wesentlichen, die Apertur des Objektivs (41) umgebenden Winkelbereich auspart, aufweist.



DE 199 36 999 C 2

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Anordnung zum Erfassen der Fluoreszenzstrahlung von matrixförmigen Proben-trägern, insbesondere zur Analyse von chemischen und bio-logischen Proben-trägern, wie z. B. Nanotiterplatten oder Bio-Chips gemäß dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1, wie aus DE 197 48 211 A1 bekannt.

[0002] Für Aufgaben der biotechnischen Analyse (Screening) großer Proben mengen, vorzugsweise für die Genana-lyse (z. B. bei der Virendiagnostik) ist die Verwendung so-genannter Mikrotiterplatten und zugehöriger Handhabetechnik eine eingeführte Technik (Pharmaforschung, klinische Praxis usw.). Diese Technik zeichnet sich dadurch aus, daß in einer Mikrotiterplatte der Größe 8 cm × 12 cm je nach Ausführungsform 96 (verbreitetster Typ), 384 oder 1536 verschiedene Probensubstanzen untergebracht werden können. Zum Befüllen der einzelnen Kavitäten sind je nach Art der Mikrotiterplatte Probenmengen in der Größenordnung von 100 µl erforderlich.

[0003] Im Zuge der Effektivitätssteigerung sind interna-tional Forschungs- und Entwicklungsarbeiten zur wesentli-chen Vergrößerung der Anzahl der (gleichzeitig verarbeitbar-en) Kavitäten bei gleichzeitiger wesentlichen Verkleine-rung der erforderlichen Probenmengen und einer wesentli-chen Erhöhung des Probendurchsatzes im Gange. Diese Ziele sollen erreicht werden durch den Übergang von Mikro-titerplatten zu (z. B. mit mikrophotolithographischen Technologien hergestellten) Bio-Chips und schnellem Aus-lesen und Verarbeiten (High Throughput-Screening, HTS) der Bio-Chips.

[0004] Zum Auslesen von Bio-Chips (wie auch von Mikro-titerplatten oder beliebigen anderen chemischen Proben-trägern) wird das Probenmaterial mit Licht je nach Art der Proben im UV- bis in den NIR-Bereich bestrahlt um be-stimmte Substanzen in den Proben (bevorzugt werden Fluoreszenz-Marker dem Probenmaterial zugesetzt) durch die Wirkung der Beleuchtungsstrahlung zu einer stimulierten Strahlung zu veranlassen und damit das Vorhandensein von bestimmten Substanzen (oder Bestandteilen, an die eine Marker-Substanz angekoppelt hat) nachzuweisen bzw. deren Anteil im Probenmaterial zu bestimmen.

[0005] Ein einzelner Bio-Chip kann auf einer Fläche von einigen mm² bis cm² mehrere zehntausend Spots (vergleich-bar mit den Kavitäten der Mikrotiterplatte) beinhalten, wobei in Summe über alle Spots lediglich Probenmengen in der Größenordnung von einigen Nanolitern (nl) erforderlich sind. Wegen der dadurch enorm gestiegenen Zahl der auszuwertenden Proben setzt sich zum schnellen Auslesen der matrixförmigen Anordnung der Einzelproben neben dem ebenfalls etablierten Scannerprinzip (mit serieller Laserbe-leuchtung der Spots und Detektion der angeregten Strahlung mittels eines Einzelempfängers, z. B. Photonen-zähler [SEV bzw. PMT]) zunehmend das sogenannte Kameraprinzip durch. Dabei werden die Einzelproben des Bio-Chips parallel beleuchtet und viele oder alle Einzelproben des Proben-trägers gleichzeitig ausgelesen unter Verwendung einer optoelektronischen Empfänger-matrix (z. B. CCD). Beispiele für das Kamera-Prinzip sind die Geräte: DIANA (Raytest, US)

ARTHUR-Fluoromager (EG&G Wallac, FI)
ArrayWoRx (Applied Precision, US)

[0006] Ein Beispiel für die Anwendung des Kamera-Prin-zipes ist ein Nanotiterplatten-Auslesesystem aus einem BMBF-Verbundprojekt LINDAU (Laserinduzierte Fluoreszenz-Detektion auf mikrostrukturierten Proben-trägern zur Analytik im Umweltbereich), das in dem Fachartikel "Optische Mikrosysteme für die Umweltmeßtechnik" (in: Laser

und Optoelektronik, 30 (1), 1998, S. 33-35) beschrieben ist. Gemäß dieser Veröffentlichung arbeitet man mit einer direkten Auflichtbeleuchtung über einen dichroitischen Spiegel, der die Strahlungswellenlängen von Beleuchtung und Fluoreszenzstrahlung weitgehend trennen soll. Obwohl die hier verwendete (und auch allgemein empfohlene) Beleuch-tungsart bei der Analyse von Fluoreszenzstrahlung eines Objekts die Auflichtbeleuchtung ist, weil sie die wenigsten Probleme bei unterschiedlicher Transmission der untersuch-ten Proben mit sich bringt, haben reflektierte oder gestreute Anteile des Beleuchtungslichts – infolge der spezifischen Oberfläche der Einzelproben auf Bio-Chips, wie sie nachfol-gend noch genauer beschrieben wird, auch bei Einsatz guter Sperrfilter für die Wellenlängen der Beleuchtungsstrahlung – merklichen Einfluß auf das Meßergebnis, da der Empfän-ger wegen der sehr viel schwächeren Fluoreszenzstrahlung eine sehr hohe Empfindlichkeit aufweisen muß.

[0007] Eine weitere im Stand der Technik übliche Maß-nahme zur Steigerung der Empfindlichkeit der Detektion von Fluoreszenzstrahlung ist die optische Abbildung der Einzelproben des Proben-trägers auf den Empfänger mittels hochaperturiger Objektive, um möglichst viel von dem an sich schwachen Fluoreszenzlicht auf den Empfänger zu konzentrieren. Beispielsweise weisen Anbieter von Bio-Chip-Analysegeräten, so z. B. der Anbieter von Laserscan-systemen, General Scanning, Inc. (USA), als Verkaufsargu-ment auf die hohe Apertur des verwendeten Objektivs hin. Auch nach allgemeiner Lehrmeinung, wie man sie beispiel-weise bei H. Beyer im Handbuch der Mikroskopie (VEB-Verlag Technik Berlin, 3. Auflage, 1988, S. 221-234) für die Fluoreszenzmikroskopie nachlesen kann, sind bei Objekti-ven gleicher Vergrößerung diejenigen mit hoher Apertur zu bevorzugen, wobei zur weiteren Apertursteigerung noch auf Objektivimmersionen verwiesen wird.

[0008] Die Oberfläche jedes einzelnen Spots eines Bio-Chips ist (nach einer ganzen Reihe von technologischen Schritten zur Präparation des Bio-Chips) im optischen Sinne allgemein nicht eben, da sie zunächst eine gewölbte Tröpf-chenform aufweist, die dann im Laufe der Bearbeitungs-schritte nach und nach eintrocknet und damit eine unregel-mäßige (schrumpelige) Oberfläche erhält. Damit ergeben sich bei der üblichen Auflichtbeleuchtung Probleme im Auswertekanal dadurch, daß durch Reflexion und Streuung an der allgemein unregelmäßigen, rauen Oberfläche uner-wünschte Anteile der Beleuchtungsstrahlung zum Empfän-ger gelangen. Dieser Tatsache wird in dem oben erwähnten Fluoromager von EG&G WALLAC [vgl. z. B. Firmenpro-spekt Impressum 1442-960-01 (April 1998) zum ARTHUR multi-wavelength fluoromager] insoweit Rechnung getra-gen, daß Durchlichtbeleuchtung, indirekte und laterale Auf-lichtbeleuchtung angeboten werden. Als Strahlungsquellen zur lateralen Anregung von Fluoreszenz werden ein Xenon-Strahler, der ein kontinuierliches Spektrum mit relativ gleichbleibender Intensität abgibt, und UV-Strahler, die sich durch intensive diskrete Spektrallinien im nahen UV- und sichtbaren Bereich auszeichnen, verwendet, wobei die ge-wünschte Beleuchtungswellenlänge durch Auswahl eines entsprechenden Anregungsfilters ausgewählt werden kann. Ob oder inwieweit durch diese Arten der Beleuchtung je-doch die Quantität der erzeugten Fluoreszenzstrahlung un-terschiedlicher Proben vergleichbar ist, kann der Veröffent-lichung nicht entnommen werden.

[0009] Eine gezielte Lösung des Problems des Überspre-chens der Fluoreszenzstrahlung der Einzelproben von Multi-proben-trägern ist speziell für Mikrotiterplatten in der ein-gangs genannten DE 197 48 211 A1 offenbart worden. Das Prinzip besteht darin, die Standardanzahl der Proben (gän-gigste Größe 96 Wells) in separaten optischen Kanälen par-

allel auszulesen. Dabei kommen Mikrolinsenarrays zum Einsatz, die exakt auf die Anzahl der Proben und deren metrische Verteilung abgestimmt werden müssen, um die Fluoreszenzstrahlung separat dem Empfängerarray zuzuführen. Die Linsenarrays sind nur für standardisierte Multiproben-träger einsetzbar und haben bezüglich der Anzahl der Proben klare Grenzen, so dass sie für Bio-Chips mit mehreren 10^3 bis einigen 10^4 Einzelproben nicht einsetzbar sind.

[0010] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine neue Möglichkeit zum Erfassen von Fluoreszenzstrahlung matrixförmiger Probenträger mit einer Vielzahl von Einzelproben zu finden, die ein quantitatives Auslesen der von den Einzelproben charakteristisch beeinflussten Fluoreszenzstrahlung mit großer Empfindlichkeit gestattet.

[0011] Erfindungsgemäß wird die Aufgabe bei einer Anordnung zum Erfassen der Fluoreszenzstrahlung von matrixförmigen Probenträgern mit einer Vielzahl von Einzelproben, die metrisch geordnete Pixel auf dem Probenträger darstellen und eine durch die jeweilige Probensubstanz charakteristisch beeinflusste Fluoreszenzstrahlung abgeben, mit einer Beleuchtungseinrichtung zum gleichzeitigen Anregen der Fluoreszenzstrahlung der Vielzahl von Einzelproben, enthaltend eine Lichtquelle und ein spektral schmalbandiges Anregungsfilter, das je nach vorliegendem Fluoreszenzstoff wechselbar ist, mit einer Übertragungsoptik zum Übertragen der von den Einzelproben abgegebenen Fluoreszenzstrahlung auf einen Empfänger mit einer Vielzahl von Empfänger-elementen und zur bildpunktgetreuen optischen Abbildung jeder Einzelprobe auf eine festgelegte Gruppe von Empfänger-elementen des Empfängers und mit einem dem Empfänger vorgelagerten wechselbaren Filter zum Durchlassen der Fluoreszenzwellenlänge und Blockieren der Anregungswellenlänge, dadurch gelöst, dass die Übertragungsoptik ein einziges abbildendes Objektiv aufweist, das mit einer zusätzlichen Aperturblende ausgestattet ist, wobei durch Beschränkung der wirksamen Apertur des Objektivs der Winkelbereich der vom Objektiv erfaßten Fluoreszenzstrahlung der Einzelproben begrenzt wird, so daß die Empfänger-elemente, die jeweils einer bestimmten Einzelprobe zugeordnet sind, im wesentlichen kein Fluoreszenzlicht benachbarter Einzelproben trifft, und die Beleuchtungseinrichtung eine Dunkelfeldbeleuchtungseinheit zur gemeinsamen großflächigen Beleuchtung der Vielzahl von Einzelproben unter Ausbildung eines bezüglich der Achse des Objektivs symmetrischen Anregungsstrahlenbündels, das die Apertur des Objektivs sowie einen wesentlichen, die Apertur des Objektivs umgebenden Winkelbereich ausspart, aufweist.

[0012] Vorteilhaft wird als Objektiv ein Mikroskopobjektiv eingesetzt, um eine ausreichend vergrößerte Abbildung mit geringen Abbildungsfehlern der Einzelproben auf dem Empfänger zu erhalten. Zur Vermeidung eines nachweisbaren Übersprechens der Fluoreszenzstrahlung benachbarter Einzelproben auf ihnen nicht zugeordnete Empfänger-elemente wird die zusätzliche Aperturblende vorzugsweise so dimensioniert, daß die wirksame numerische Apertur des Mikroskopobjektivs um 10 bis 30% reduziert ist. Es ist zweckmäßig, als Objektiv ein Mikroskopobjektiv mit einer außerhalb des Objektivs liegenden Aperturblendenebene, in der die zusätzliche Aperturblende einfach angebracht werden kann, vorzusehen.

[0013] Vorzugsweise kann ein Mikroskopobjektiv mit zehnfacher Vergrößerung und einer Apertur von 0,2 bis 0,25 eingesetzt werden. Dabei ist mittels der zusätzlichen Aperturblende die wirksame Apertur des Mikroskopobjektivs um 15 bis 30% zu reduzieren.

[0014] Bei einem ins Unendliche abbildenden Mikroskopobjektiv ist zweckmäßig die Übertragungsoptik durch eine in einem längenverstellbaren Tubus angeordnete Tubuslinse

ergänzt zur Erzeugung einer scharfen optischen Abbildung der die Fluoreszenzstrahlung emittierenden Einzelproben auf die zugeordneten Gruppen von Empfänger-elementen. [0015] Die Dunkelfeldbeleuchtungseinheit wird aus Gründen der Homogenität der Anregungsstrahlung in der Probenträgerebene zweckmäßig symmetrisch ausgeführt.

[0016] Das kann zum einen vorteilhaft mittels Lichtleitern, deren Lichtaustritt, verteilt um die optische Achse des Objektivs, auf einen Fleck des Probenträgers fokussiert sind, geschehen. Zum anderen wird als Dunkelfeldbeleuchtungseinheit zur Durchlichtbeleuchtung des Probenträgers vorzugsweise ein rotationssymmetrisch aufgebauter Dunkelfeldkondensor zur Erzeugung eines ringförmigen Anregungsstrahlenbündels verwendet. Dazu ist ein Trocken-Dunkelfeldkondensor besonders geeignet. Bei Verwendung eines Dunkelfeldkondensors ist es vorteilhaft, diesem eine zusätzliche Optik als Kollektor voranzustellen.

[0017] Um Fluoreszenzstrahlungsmessungen bei Anregung mit unterschiedlichen Anregungswellenlängen vergleichbar zu machen, sind die spektrale Emission der Beleuchtungseinrichtung und die spektrale Empfindlichkeit des Empfängers so aufeinander abzustimmen, daß deren Produkt über einen für die zu detektierenden Fluoreszenzsubstanzen erforderlichen Wellenlängenbereich annähernd eine Konstante ergibt. Zur optimalen Anregung von Fluoreszenzstrahlung unterschiedlicher Fluoreszenzstoffe wird vorteilhaft eine intensive, kontinuierliche Lichtquelle mit einem austauschbaren, an die Anregungswellenlänge des Fluoreszenzstoffes angepaßten Bandpaßfilter eingesetzt.

[0018] Als breitbandige Lichtquelle ist zweckmäßig eine Halogenlampe oder Xenonlampe eingesetzt. Damit die Lichtquelle räumlich und damit vorzugsweise thermisch von den übrigen Komponenten getrennt ist, wird die Lichtquelle vorteilhaft über einen Lichtleiter mit der Dunkelfeldbeleuchtungseinheit gekoppelt. Diese Kopplung erfolgt vorzugsweise mittels eines Flüssigkeitslichtleitkabels, um die Transmissionsverluste der Intensität der Anregungsstrahlung im gewünschten Wellenlängenbereich gering zu halten. [0019] Bei Verwendung einer Lichtquellenankopplung über Lichtleitkabel sind die spektrale Emission der Lichtquelle, die spektrale Transmission des Lichtleiters und die spektrale Empfindlichkeit des Empfängers so aufeinander abgestimmt, daß das Produkt aus diesen drei spektralen Größen annähernd eine Konstante ergibt.

[0020] Die erwähnten optischen Baugruppen werden für die Anpassung an spezielle Anwendungsfälle in vorteilhafter Weise zu austauschbaren Modulen zusammengesetzt. Zweckmäßig ist die erfindungsgemäße Anordnung aufeinanderfolgend in ein Lichtquellenmodul, vorzugsweise mit angeschlossenem Lichtleiter zur Übertragung des Anregungslichts, ein Modul zur Lichteinkopplung und Strahlaufweitung, ein Probenträgermodul, ein Abbildungsmodul für die Fluoreszenzstrahlung und ein Kameramodul unterteilt, wobei das Probenträgermodul insbesondere zur Aufnahme großflächiger Probenträger und zum fortlaufend aufeinanderfolgenden Verarbeiten mehrerer Probenträger oder Probenträgerarrays eine Verschiebeeinheit enthält.

[0021] Der Grundgedanke der Erfindung basiert auf der Erkenntnis, daß die im Stand der Technik der Fluoreszenzanalyse geltende Empfehlung, die Übertragung des sehr schwachen Fluoreszenzlichts auf den Empfänger mit möglichst hochaperturigen Objektiven zu realisieren, nicht in jedem Fall günstig ist. Wie sich in theoretischen und experimentellen Ergebnissen bei der Erprobung des Kamera-Prinzips gezeigt hat, führen große Aperturwerte von realen Abbildungsoptiken bei einer quantitativen Erfassung der Fluoreszenzintensitäten von kleinen und eng benachbarten Einzelproben zu merklichem Übersprechen (Anteile der Fluoreszenzstrahlung, die auf die Empfänger-elemente der benachbarten Einzelproben trifft, werden als Fluoreszenzstrahlung der zu untersuchenden Einzelproben interpretiert).

reszenzstrahlung einer bestimmten Einzelprobe gelangen bei der Abbildung auf eine CCD-Matrix auch auf benachbarte Empfängerelemente, die eigentlich jeweils ausschließlich die Fluoreszenzintensität einer benachbarten Einzelprobe erfassen sollten). Insbesondere bei einer hohen Objektivapertur führt das Übersprechen zu einer solchen Beeinflussung der Fluoreszenzmessungen, daß diese Verfälschung der einzelnen Probenmeßwerte für quantitative Fluoreszenzanalysen nicht tolerierbar ist.

[0022] Die Lösung dieses Problems wird gemäß der Erfindung erreicht, indem die vorgegebene Apertur eines vergrößernd abbildenden Objektivs in einem solchen Umfang beschränkt wird, daß das Übersprechen der Fluoreszenzstrahlung ausreichend unterdrückt wird. Dabei hängt das Ausmaß der Reduzierung der Apertur im wesentlichen vom Korrektionsgrad des Objektivs gegenüber Abbildungsfehlern (Aberrationen) ab. So sind bei Einsatz von (in der Regel gut korrigierten) Mikroskopobjektiven Reduzierungen unter 30% völlig ausreichend, während bei Fotoobjektiven Aperturreduzierungen bis 50%, teilweise sogar bis zu 65%, vonnöten sind; um das Übersprechen ausreichend zu unterbinden.

[0023] Nicht nur im letzteren Fall geht mit der Aperturverringern auch eine erhebliche Lichtschwächung der Fluoreszenzstrahlung einher, die durch geeignete Maßnahmen bei der Beleuchtung der Probenträger kompensiert werden muß. Dazu wird den unterschiedlichen verwendeten Fluoreszenzstoffen bezüglich deren spezifischer optimaler Anregungswellenlänge und einer gleichmäßig intensiven Anregung bei den unterschiedlichen Anregungswellenlängen Rechnung getragen durch Verwendung einer geeigneten kontinuierlich intensiven Lichtquelle, Übertragungsmedien mit entsprechend hoher Transmission und abgestimmten spektralen Charakteristiken von Beleuchtung und Empfänger. Für die letztere Maßnahme werden die spektrale Emission der Beleuchtungseinrichtung und die spektrale Empfindlichkeit des Empfängers so aufeinander abgestimmt, daß deren Produkt über einen für die zu detektierenden Fluoreszenzstoffe erforderlichen Wellenlängenbereich annähernd eine Konstante ergibt. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang, daß – genau genommen – das Produkt aus der spektralen Emission der Beleuchtung auf der Anregungswellenlänge und der spektralen Empfindlichkeit des Empfängers auf der Emissionswellenlänge der Fluoreszenz eine Konstante ergeben müßte. Da die Anregungswellenlänge und die Fluoreszenzwellenlängen der gebräuchlichen Fluoreszenzfarbstoffe jedoch nur um einige 10 nm auseinanderliegen, kann diese kleine Ungenauigkeit außer Betracht bleiben, wenn das Produkt der spektralen Charakteristika über den gesamten benötigten Wellenlängenbereich ausreichend konstant ist.

[0024] Mit der erfindungsgemäßen Anordnung ist es somit möglich, das Übersprechen der Fluoreszenzstrahlung benachbarter Einzelproben auf dem Empfänger zu minimieren und die dabei zwangsläufig eintretenden Einbußen an detektierter Fluoreszenzintensität durch effizientere Beleuchtung der untersuchten Einzelproben zu kompensieren. Somit wird ein quantitatives Auslesen von Fluoreszenzstrahlung realisiert, bei dem jede einzelne auf einem Probenträger mit einer Vielzahl von Einzelproben befindliche Probensubstanz mit großer Empfindlichkeit bezüglich der Menge des enthaltenen Fluoreszenzstoffes analysiert werden kann und dessen Ergebnisse gerade auch bei Anwendung verschiedener Fluoreszenzstoffe untereinander vergleichbar sind.

[0025] Die Erfindung soll nachstehend anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert werden. Die Zeichnungen zeigen:

[0026] Fig. 1: eine Ausgestaltung der Anordnung in modularer Bauweise,

[0027] Fig. 2: eine Intensitätsverteilung der Fluoreszenzstrahlung einer Einzelprobe bei der Abbildung auf den Empfänger ohne die Reduzierung der Apertur des Objektivs,

[0028] Fig. 3: eine Intensitätsverteilung der Fluoreszenzstrahlung einer Einzelprobe bei der Abbildung auf den Empfänger mit reduzierter Apertur des Objektivs, und

[0029] Fig. 4: eine Darstellung der spektralen Charakteristika von Lichtquelle, Flüssigkeitslichtleiter und Empfänger.

[0030] Die Anordnung besteht, wie Fig. 1 entnehmbar, in ihrem Grundaufbau aus einer Lichtquelleneinheit (nicht dargestellt), die über einen angekoppelten Lichtleiter 1 spektral an den verwendeten Fluoreszenzstoff angepaßtes Anregungslicht bereitstellt, einer Beleuchtungsoptik 23, einem Probenträger 32, einer Übertragungsoptik 43 mit einer beschränkenden Aperturblende 42 und einem Empfänger in Form einer CCD-Kamera 51.

[0031] Die Gesamtheit der optischen Komponenten ist in Modulen aufgebaut, in einem Lichtquellenmodul mit angekoppeltem Lichtleiter 1 zur Bereitstellung des Anregungslichts, einem Beleuchtungsmodul 2 zur Lichteinkopplung und Strahlaufweitung, einem Probenträgermodul 3 und einem Abbildungsmodul 4 für die Abbildung der vom Probenträger 32 erzeugten Fluoreszenzstrahlung auf die in einem Kameramodul 5 enthaltene CCD-Kamera 51. Der Modulaufbau ermöglicht die einfache Anpassung der Anordnung an spezielle Anforderungen zur Analyse verschiedenster Probenträger, die von Nanotiterplatten über getupfte Objektträger aus Glas (spotted glass slides) bis zu Bio-Chips mit mehreren zehntausend Spots reichen können. Der in Fig. 1 skizzierte Aufbau geht – ohne Beschränkung der Allgemeinheit – von einem Probenträger in Form eines Bio-Chips 32 mit 20.000 Spots aus, bei denen der Bio-Chip 32 jeweils als Ganzes ausgelesen werden kann und eine Probenträgerbewegung mit Hilfe einer Verschiebeeinheit 33 lediglich zum Einbringen des nächsten Bio-Chips 32 vonnöten ist.

[0032] Das aus dem Lichtleiter 1 austretende Beleuchtungslicht wird von der Beleuchtungsoptik 23 aufgenommen und zur Ausleuchtung des Bio-Chips 32 übertragen. Dazu sorgt eine geeignete Lichtleiterhalterung 22 am Eingang des dem Lichtquellenmodul nachgeordneten Beleuchtungsmoduls 2 zur Lichteinkopplung und Strahlformung für eine ordnungsgemäße Arretierung und Justierung des Lichtleiters 1 gegenüber der Beleuchtungsoptik 23. Die Beleuchtungsoptik 23 realisiert bezüglich des Bio-Chips 32 ein Durchlicht-Dunkelfeldverfahren und besteht aus einem Kollektor 21 und einem Trocken-Dunkelfeldkondensor als Dunkelfeldkondensor 31. Der Kollektor 21 sammelt zunächst die aus dem Lichtleiter 1 divergent austretende Lichtquellensstrahlung, bevor der Dunkelfeldkondensor 31 eine ringförmige Beleuchtung derart realisiert, daß der innere Aperturwinkel der Beleuchtung deutlich größer als der vorgegebene Aperturwinkel des Objektivs 41 der Übertragungsoptik 43 ist. Der vergrößerte Aperturwinkel des Dunkelfeldkondensors 31 dient der Aussparung von durch den Bio-Chip 32 hindurchgetretener, gebeugter Anregungsstrahlung, so daß diese nicht in die Apertur des Objektivs 41 eintreten kann. Des weiteren ist zur Abschirmung von unerwünschtem Streulicht beliebiger Genese eine geeignet geformte Streulichtblende 34 vor dem Objektiv 41 angebracht.

[0033] Die im Bio-Chip 32 enthaltenen Fluoreszenzstoffe geben infolge der über den Dunkelfeldkondensor 31 indirekt einfallenden Anregungsstrahlung Fluoreszenzstrahlung ab, die für jede Einzelprobe des Bio-Chips 32 quantitativ erfaßt werden soll. Dazu ist eine exakte Zuordnung der Abbildung

der Fluoreszenzstrahlung jeder Einzelprobe zu einer bestimmten Gruppe von Empfänger-elementen der CCD-Kamera 51 realisiert, wobei ein Übersprechen der von einer bestimmten Einzelprobe des Bio-Chips 32 stammenden Fluoreszenzstrahlung auf nicht zugeordnete Empfängerpixel der CCD-Kamera 51 wegen der Meßwertverfälschung weitgehend ausgeschlossen werden muß. Zur gleichzeitigen Erfassung möglichst vieler (hier sogar aller) Einzelproben des auszulesenden Bio-Chips 32 wird in Übereinstimmung mit der allgemeinen Lehre der Fluoreszenzanalyse die optische Abbildung mit einem hochaperturigen Mikroskopobjektiv 41 als Objektiv (z. B. Mikroskopobjektiv $10 \times 0,2$ der Reihe EPIPLAN®) realisiert. Um das oben erwähnte Übersprechen der Fluoreszenzstrahlung zu unterdrücken, ist eine zusätzliche Aperturblende 42 in der außerhalb des Mikroskopobjektivs 41 liegenden Aperturblende-nebene (gegebenenfalls auch in einer konjugierten Ebene) angebracht, die die angegebene Apertur des Mikroskopobjektivs 41 auf 0,16 bis 0,15 (um ca. 25%) reduziert. Die zusätzliche Aperturblende 42 wird, wie in Fig. 1 für ein als Beispiel angegebenes Mikroskopobjektiv 41 mit außerhalb liegender Aperturblende-nebene dargestellt, am einfachsten in die Anschraubfassung des Mikroskopobjektivs 41 integriert und kann damit bei der Fertigung des feststehenden Teils des Tubus 45 berücksichtigt werden.

[0034] Die Wirkung der zusätzlichen Aperturblende 42 ist bei vergleichender Betrachtung der Fig. 2 und 3 deutlich zu erkennen. Die Fig. 2 und 3 zeigen den Effekt, daß sich bei kleinerer Apertur die Fluoreszenzenergie besser auf das Empfänger-element und dessen unmittelbare Umgebung konzentrieren läßt. Das heißt, daß die bei großer numerischer Apertur des Mikroskopobjektivs 41 (gemäß Fig. 2) "gewonnene" Fluoreszenzenergie nicht nur zu einem guten Teil nicht vom zugeordneten Empfänger-element genutzt werden kann, sondern sogar noch zu einer Verfälschung der Meßwerte der benachbarten Empfänger-elemente führt. Folglich ist beim Auslesen (gemäß dem sogenannten Kamera-Prinzip) von kleinen und eng benachbarten fluoreszierenden Einzelproben eines Bio-Chips 32 die Forderung nach einer möglichst großen Abbildungsapertur für eine quantitative Fluoreszenzanalyse nicht unbedingt sinnvoll. Dies ist im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß bei realen optisch abbildenden Elementen stets Abbildungsfehler (Aberrationen) vorhanden sind, die nicht oder nicht ausreichend korrigiert sind und somit das Fluoreszenzlicht der Einzelproben untereinander vermischen (überlagern). Dagegen ist gemäß Fig. 3 aufgrund der Reduzierung der Apertur des eingesetzten Mikroskopobjektivs 41 mittels der zusätzlichen Aperturblende 42 die Fluoreszenzlicht-"Streuung" deutlich verringert gegenüber der Intensitätsverteilung bei normaler (voller) Apertur desselben Objektivs 41, wie sie für die Aufnahme von Fig. 2 vorhanden war.

[0035] Generell ist der Betrag der Reduzierung der numerischen Apertur des verwendeten Objektivs einerseits von der numerischen Apertur selbst und andererseits – in wesentlich größerem Maße – vom Korrektionsgrad der Abbildungsfehler des Objektivs abhängig. Bei gängigen Mikroskopobjektiven mit einer numerischen Apertur zwischen 0,2 bis 0,25 reicht in der Regel eine Verringerung der numerischen Apertur um 15 bis 30%, um ein Übersprechen von Fluoreszenzlicht auf benachbarte Empfängerpixel ausreichend zu unterdrücken. Zum Vergleich sei angemerkt, daß beim Einsatz guter Fotoobjektive mit ähnlichen Aperturwerten eine Reduzierung um bis zu 50%, teilweise sogar bis zu 65% erforderlich ist, um das Übersprechen, wie in Fig. 3 dargestellt, hinreichend zu vermindern.

[0036] Das in den Einzelproben des Bio-Chips 32 angeregte Fluoreszenzlicht wird zu einem Teil vom Mikrosko-

objektiv 41 erfaßt, durch die zusätzliche Aperturblende 42 begrenzt und über nachfolgende optische Elemente auf die CCD-Kamera 51 abgebildet. Da das verwendete Mikroskopobjektiv 41 den Bio-Chip 32 ins Unendliche abbildet, ist die Übertragungsoptik 43 mit einer Tubuslinse 44 komplettiert, die über einen einstellbaren Tubus 45 und eine Kamera-Adapteroptik 52 für eine scharfe Abbildung der Einzelprobe des Bio-Chips 32 in die Ebene der Empfänger-elemente der CCD-Kamera 51 sorgt. Mit dem Tubus 45 und der darin befindlichen Tubuslinse 44 wird eine Abbildung so realisiert, daß jeder Einzelprobe eindeutig eine Gruppe von Empfänger-elementen (z. B. 4, 9, 16 oder 25) der CCD-Kamera 51 zugeordnet ist. Die optischen Abstände der genannten Elemente, Mikroskopobjektiv 41, Tubuslinse 44 und Kamera-Adapteroptik 52, sind im Tubus 45 in gewissen Grenzen noch frei wählbar, da im Gegensatz zu einem herkömmlichen Mikroskop-Strahlengang, bei dem chromatische Abbildungsfehler in der Regel lediglich im Zusammenwirken der gesamten Abbildungsoptik korrigiert sind, die Abbildung nur für einen engen chromatischen Bereich der Fluoreszenzstrahlung realisiert werden muß.

[0037] Innerhalb des Tubus 45 ist weiterhin ein (möglichst direkt dem Empfänger vorgeordnetes) Filter 46 zum Durchlassen der Fluoreszenzstrahlung und Blockieren der Anregungsstrahlung vor der Tubuslinse 44 angebracht, das je nach Fluoreszenzfarbstoff im Bio-Chip 32 entsprechend der nachzuweisenden Fluoreszenzwellenlänge austauschbar ist.

[0038] Der Kameramodul 5 enthält eine (z. B. mit Peltier-element) gekühlte CCD-Kamera 51, um durch Unterdrückung thermischen Rauschens auch bei langen Integrationszeiten des CCD (von einigen Sekunden bis zu einigen Minuten) ein großes Signal-Rausch-Verhältnis zu erzielen. Somit können auch auf diesem Wege die Verluste an Fluoreszenzenergie, die aus der verringerten Objektivapertur resultieren, durch Verlängerung der Integrationszeit der CCD-Kamera 51 zumindestens teilweise ausgeglichen werden.

[0039] Aufgrund des erwünschten großen Probendurchsatzes bei der Fluoreszenzanalyse von Bio-Chips 32 sind jedoch lange Integrationszeiten nur bedingt vertretbar, so daß die – infolge der mittels zusätzlicher Aperturblende 42 reduzierten Apertur des Mikroskopobjektivs 41 – eintretende Schwächung der auf die CCD-Kamera 51 einfallenden Fluoreszenzstrahlung durch weitere geeignete Maßnahmen kompensiert werden muß.

[0040] Dabei stellt sich als erste wirkungsvolle Maßnahme eine besser zugeschnittene Anpassung der Anregungsstrahlung an die Anregungswellenlänge der Fluoreszenzstoffe dar. Die Schwierigkeit besteht allerdings darin, alle gängigen Fluoreszenzfarbstoffe, die bei der Bio-Chip-Analyse zum Nachweis bestimmter Inhaltsstoffe (z. B. DNA-Sequenzen) eingesetzt werden und unterschiedliche Anregungswellenlängen haben, mit gleicher Intensität anzuregen und damit die Fluoreszenzmessungen verschiedener Proben auch bei Verwendung unterschiedlicher Fluoreszenzstoffe vergleichbar zu machen. Deshalb wird eine intensive Lichtquelle mit kontinuierlichem Spektrum, z. B. eine Halogenlampe, verwendet. Die emittierte Strahlung der Halogenlampe kann in an sich bekannter Weise mittels eines Anregungsfilters, welches schmalbandig für die optimale Anregungswellenlänge des im Bio-Chip 32 verwendeten Fluoreszenzfarbstoffes durchlässig ist, dann bei nahezu gleichbleibender Intensität für beliebige Fluoreszenzstoffe frei gewählt werden.

[0041] Eine zweite die meßbare Fluoreszenzintensität der Einzelproben des Bio-Chips 32 fördernde Maßnahme liegt in der Anpassung der spektralen Charakteristika der Beleuchtung und des Empfängers. Dazu sind – bei Zugrundelegung der speziellen Ausführung der Erfindung gemäß Fig.

1 - beleuchtungsseitig die spektrale Emission der Lichtquelle und die spektrale Transmission des Lichtleiters 1 und empfangsseitig die spektrale Empfindlichkeit der CCD-Kamera 51 so gestaltet, daß das Produkt dieser Größen über den Bereich der erforderlichen Anregungs- und Fluoreszenzwellenlängen nahezu eine Konstante ergibt. Fig. 4 zeigt die Ergebnisse, wie sie für die im Beispiel verwendete Halogenlampe, den Lichtleiter 1 in Form eines Flüssigkeitslichtleiters vom Typ LUMATEC Ser. 380 und die CCD-Kamera 51 mit einem CCD-Chip vom Typ FT 1010 erzielt wurden. [0042] Genau genommen müßte eigentlich das Produkt aus der spektralen Emission der Lichtquelle und der spektralen Transmission des Lichtleiters 1 auf der Anregungswellenlänge sowie der spektralen Empfindlichkeit des Empfängers auf der Emissionswellenlänge der Fluoreszenzstrahlung eine Konstante ergeben. Da jedoch die Anregungswellenlängen und die zugehörigen Fluoreszenzwellenlängen der gebräuchlichen Fluoreszenzfarbstoffe nur um einige 10 nm auseinanderliegen, kann diese kleine Ungenauigkeit außer Betracht bleiben, wenn das Produkt der spektralen Charakteristika über den gesamten benötigten Wellenlängenbereich ausreichend konstant ist. [0043] Die vorgenannten Maßnahmen zur Verbesserung der Fluoreszenzlichtausbeute bei reduzierter wirksamer Apertur des Mikroskopobjektivs 41 ermöglichen es, die für eine quantitative Auswertung jeder Einzelprobe notwendige Fluoreszenzlichtmenge auf den Empfängerselementen der CCD-Kamera 51 zu erreichen, ohne bei der Fluoreszenzauslesung eine Verringerung des Chip-Durchsatzes aufgrund von erheblich erhöhten CCD-Integrationszeiten in Kauf nehmen zu müssen.

Liste der verwendeten Bezugszeichen

1 Lichtleiter	35
2 Beleuchtungsmodul	
21 Kollektor	
22 Lichtleiterhalterung	
23 Beleuchtungsoptik	
3 Probensträgermodul	40
31 Dunkelfeldkondensor	
32 Probensträger (Bio-Chip)	
33 Verschiebeeinheit	
34 Streulichtblende	
4 Abbildungsmodul	45
41 (Mikroskop-)Objektiv	
42 zusätzliche Aperturblende	
43 Übertragungsoptik	
44 Tubuslinse	
45 Tubus	50
46 Filter	
5 Kameramodul	
51 CCD-Kamera	
52 Kamera-Adapteroptik	55

Patentansprüche

1. Anordnung zum Erfassen der Fluoreszenzstrahlung von matrixförmigen Probensträgern mit einer Vielzahl von Einzelproben, die metrisch geordnete Pixel auf dem Probensträger darstellen und eine durch die jeweilige Probensubstanz charakteristisch beeinflusste Fluoreszenzstrahlung abgeben, mit einer Beleuchtungseinrichtung zum gleichzeitigen Anregen der Fluoreszenzstrahlung der Vielzahl von Einzelproben, enthaltend eine Lichtquelle und ein spektral schmalbandiges Anregungsfilter, das je nach vorliegendem Fluoreszenzstoff wechselbar ist, mit einer Übertragungsoptik zum

Übertragen der von den Einzelproben abgegebenen Fluoreszenzstrahlung auf einen Empfänger mit einer Vielzahl von Empfängerselementen und zur bildpunktgetreuen optischen Abbildung jeder Einzelprobe auf eine festgelegte Gruppe von Empfängerselementen des Empfängers und mit einem dem Empfänger vorgelagerten wechselbaren Filter zum Durchlassen der Fluoreszenzwellenlänge und Blockieren der Anregungswellenlänge, dadurch gekennzeichnet, daß die Übertragungsoptik (43) ein einziges abbildendes Objektiv (41) aufweist, das mit einer zusätzlichen Aperturblende (42) ausgestattet ist, wobei durch Beschränkung der wirksamen Apertur des Objektivs (41) der Winkelbereich der vom Objektiv (41) erfaßten Fluoreszenzstrahlung der Einzelproben begrenzt wird, so daß die Empfängerselemente, die jeweils einer bestimmten Einzelprobe zugeordnet sind, im wesentlichen kein Fluoreszenzlicht benachbarter Einzelproben trifft, und die Beleuchtungseinrichtung eine Dunkelfeldbeleuchtungseinheit (Dunkelfeldkondensor 31) zur gemeinsamen großflächigen Beleuchtung der Vielzahl von Einzelproben unter Ausbildung eines bezüglich der Achse des Objektivs (41) symmetrischen Anregungsstrahlenbündels, das die Apertur des Objektivs (41) sowie einen wesentlichen, die Apertur des Objektivs (41) umgebenden Winkelbereich ausspart, aufweist.

2. Anordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Objektiv ein Mikroskopobjektiv (41) ist.

3. Anordnung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Apertur des Mikroskopobjektivs (41) mittels der zusätzlichen Aperturblende (42) um 10 bis 30% verringert ist.

4. Anordnung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Objektiv ein Mikroskopobjektiv (41) mit einer außerhalb des Objektivs liegenden Aperturblendenzebene ist, in der die zusätzliche Aperturblende (42) angeordnet ist.

5. Anordnung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Objektiv ein Mikroskopobjektiv (41) mit zehnfacher Vergrößerung und einer Apertur von 0,2 bis 0,25 ist, wobei die wirksame Apertur des Mikroskopobjektivs (41) mittels der zusätzlichen Aperturblende (42) um 15 bis 30% verringert ist.

6. Anordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Beleuchtung des Probensträgers (32) als Dunkelfeldbeleuchtungseinheit (Dunkelfeldkondensor 31) eine um die Achse des Objektivs symmetrisch angeordnete Konfiguration von Lichtleitern, deren Austrittslicht fokussiert auf einen Fleck des Probensträgers (32) gerichtet ist, vorgesehen ist.

7. Anordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Dunkelfeldbeleuchtungseinheit zur Beleuchtung des Probensträgers (32) ein Dunkelfeldkondensor (31) ist.

8. Anordnung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Dunkelfeldbeleuchtungseinheit zur Beleuchtung des Probensträgers (32) ein Trocken-Dunkelfeldkondensor ist.

9. Anordnung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß dem Dunkelfeldkondensor (31) ein Kollektor (21) vorgeordnet ist.

10. Anordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Vergleichbarkeit von Fluoreszenzstrahlungsmessungen bei Anregung mit unterschiedlichen Anregungswellenlängen die spektrale Emission der Beleuchtungseinrichtung und die spektrale Empfindlichkeit des Empfängers so aufeinander abge-

stimmt sind, daß deren Produkt über einen für die zu detektierenden Fluoreszenzsubstanzen erforderlichen Wellenlängenbereich annähernd eine Konstante ergibt.

11. Anordnung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß zur optimalen Anregung von Fluoreszenzstrahlung unterschiedlicher Fluoreszenzstoffe eine intensive kontinuierliche Lichtquelle mit einem austauschbaren, an die Anregungswellenlänge des Fluoreszenzstoffes angepaßten Bandpaßfilter vorgesehen ist.

12. Anordnung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle eine Halogenlampe ist.

13. Anordnung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle eine Xenonlampe ist.

14. Anordnung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle über einen Lichtleiter (1) mit der Dunkelfeldbeleuchtungseinheit (Dunkelfeldkondensor 31) gekoppelt ist.

15. Anordnung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Lichtleiter (1) ein Flüssigkeitslichtleiter ist.

16. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die optischen Baugruppen für die Anpassung an spezielle Anwendungsfälle zu austauschbaren Modulen zusammengesetzt sind.

17. Anordnung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß aufeinanderfolgend ein Lichtquellenmodul mit angeschlossenem Lichtleiter (1) zur Bereitstellung des Anregungslichts, ein Beleuchtungsmodul (2) zur Lichteinkopplung und Strahlformung, ein Proben-trägermodul (3), ein Abbildungsmodul (4) für die Übertragung der Fluoreszenzstrahlung auf den Empfänger und ein Kameramodul (5) als Empfänger vorhanden sind, wobei das Proben-trägermodul (3) insbesondere zur Aufnahme großflächiger Proben-träger oder zum aufeinanderfolgenden Verarbeiten größerer Proben-trägerarrays eine Verschiebeeinheit (33) enthält.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

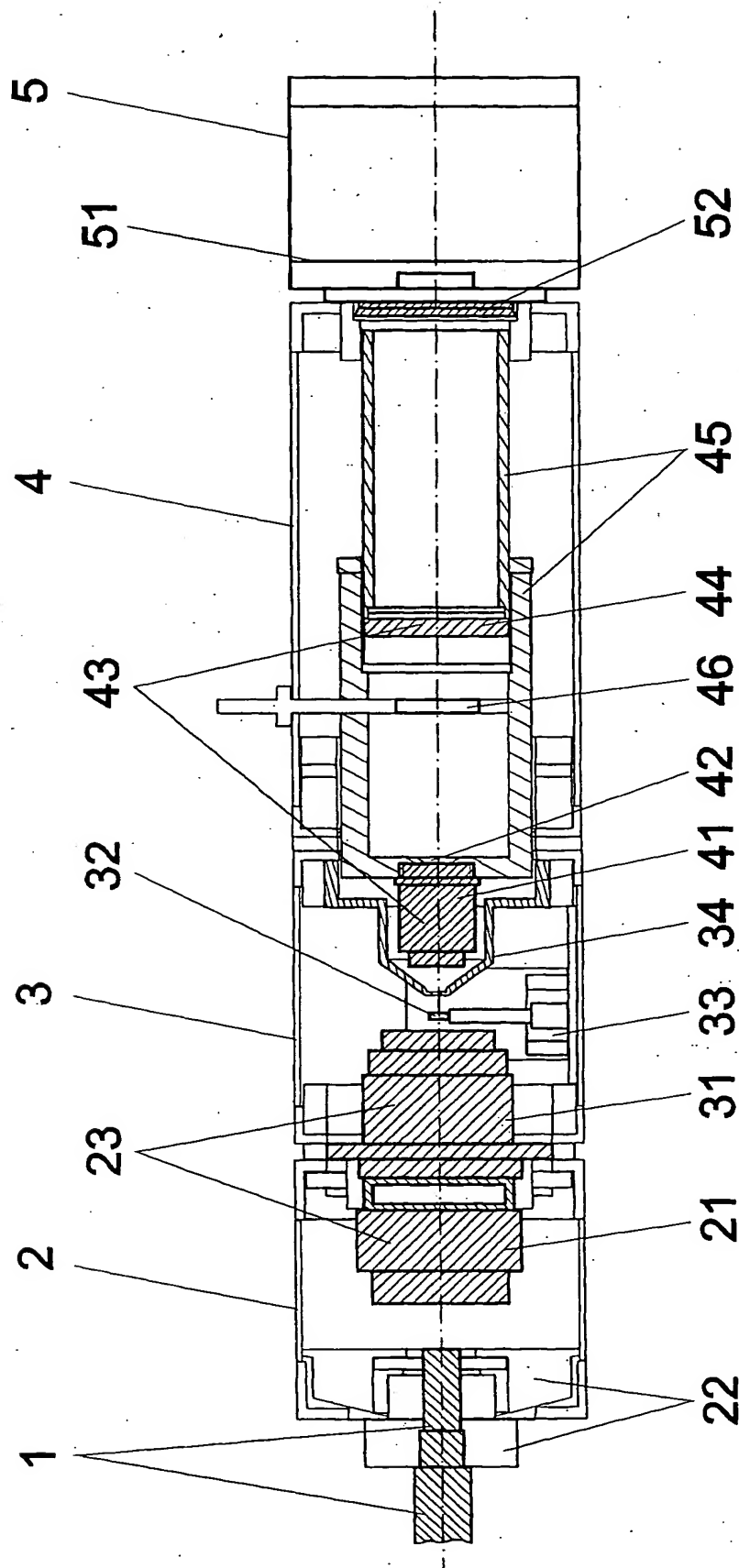


Fig. 1

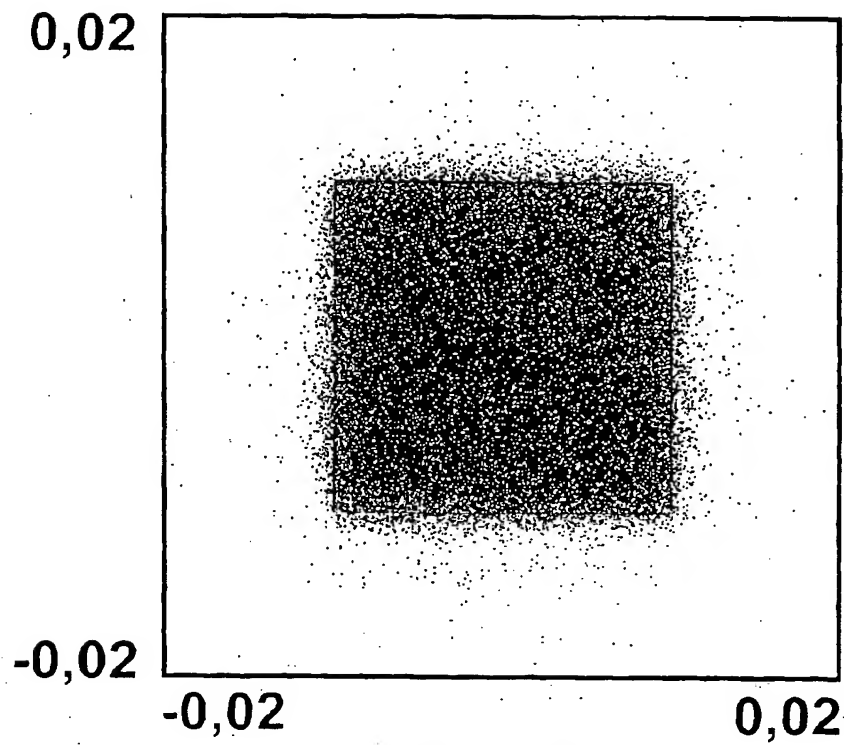


Fig. 2

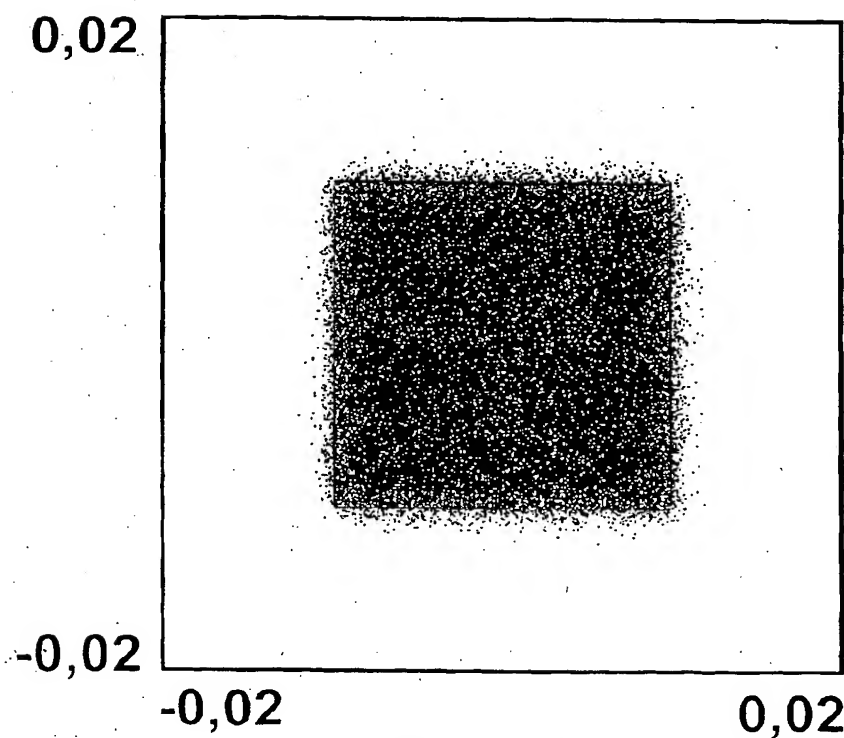


Fig. 3

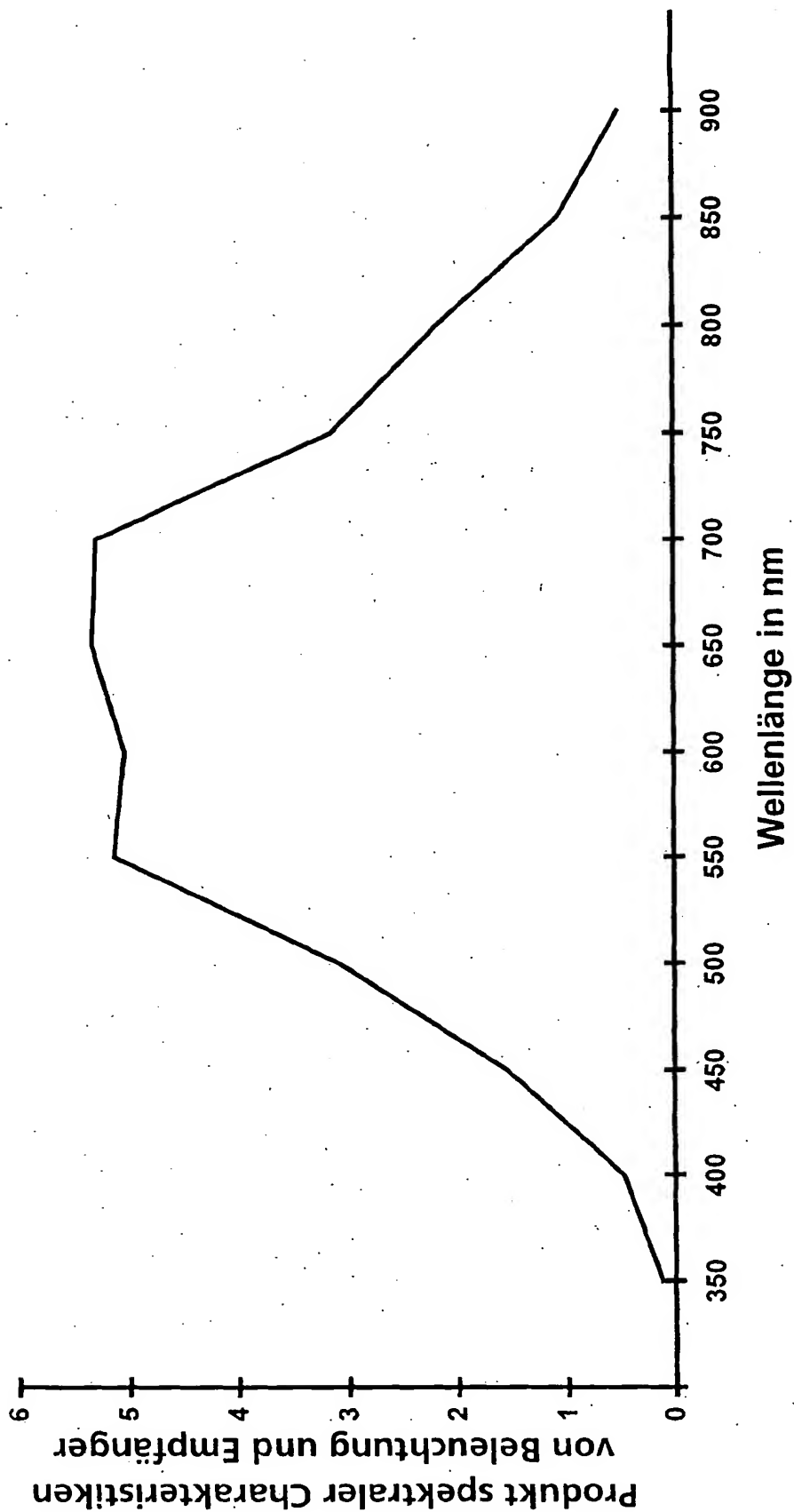


Fig. 4